

УДК 616.89-008.441.13+612.015/572.7+616.36



СТЕПАНОВ Ю.М., ДІДЕНКО В.І., ОШМЯНЬСКА Н.Ю., КЛЕНІНА І.А.,
ПЕТРОВА К.В., ГАЛИНСЬКИЙ О.О., РУДЕНКО А.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

АЛКОГОЛЬНЕ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ: МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (експериментальне дослідження)

Резюме. Дослідження впливу додаткових ушкоджуючих факторів та хронічної алкоголізації на фосфоліпідний склад гомогенату печінки проводились на 42 білих лабораторних щурах за допомогою біохімічних, патоморфологічних та патофізіологічних методів. Було змодельовано та детально описано хронічний гепатоз із трьома ступенями поширеності (мікроезикалярна, дрібнокрапельна та великокрапельна жирова дистрофія) й активності, що супроводжувалися відповідними змінами проникності мембран гепатоцитів і динаміки перекисного окиснення мембранних білків та ліпідів.

Ключові слова: печінка, гепатоз, жирова дистрофія, мембрани гепатоцитів, перекисне окиснення.

Печінка відіграє роль величезного детоксикаційного центру в організмі. Саме в печінці знаходяться основні ферментні системи, що здійснюють біотрансформацію і детоксикацію ксенобіотиків [1–3]. Значення печінки в здійсненні та регуляції основних етапів обміну речовин забезпечує їй важливу роль у підтриманні гомеостазу організму [4, 5]. Як екзокринна, так і ендокринна функції печінки забезпечуються одними й тими ж спеціалізованими секреторними клітинами — гепатоцитами. Цим пояснюється увага морфологів, фізіологів, біохіміків до проблем, пов'язаних із захворюваннями печінки [5, 6].

Сучасна література достатньо широко висвітлює вплив на печінку різних екзогенних факторів, зокрема етанолу, проте результати є суперечливими і потребують додаткових досліджень. Відомим є той факт, що зростання вмісту ацетальдегіду в печінці щурів після введення етанолу призводить до дисбалансу фосфоліпідних фракцій мембран гепатоцитів, збільшується вміст у них холестеролу, підвищується хаотропність, текучість та проникність мембрани [7–10]. Вивчення механізмів впливу етанолу та його метаболітів на біомембрани при алкогольному ураженні печінки у щурів

дозволяє зрозуміти фундаментальні основи виникнення та розвитку патологічного процесу. Однією з основних гістологічних особливостей розвитку алкогольного гепатиту є жирова дистрофія, при цьому її розвиток пов'язаний в першу чергу з порушенням метаболізму жирних кислот внаслідок перетворення етанолу в ацетальдегід та ацетат [2, 11, 12]. Важливим є вивчення фосфоліпідного спектра гомогенату печінки щурів при алкогольному ураженні печінки, що дозволяє встановити особливості дисбалансу фосфоліпідного складу гепатоцитів залежно від вираженості дистрофічних змін гепатоцитів на всіх етапах формування та розвитку патології в печінці.

Зважаючи на вищевикладене, метою роботи було вивчення впливу додаткових ушкоджуючих факторів та хронічної алкоголізації на фосфоліпідний склад гомогенату печінки щурів при моделюванні гепатозу різного ступеня вираженості.

© Степанов Ю.М., Діденко В.І., Ошмянська Н.Ю., Кленіна І.А., Петрова К.В., Галинський О.О., Руденко А.І., 2015
© «Гастроентерологія», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

Матеріали та методи

Дослідження проводились на 42 білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г із дотриманням вимог Закону України № 3447-І від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», нормативів про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей. Алкогольне ураження печінки відтворювали за поданою схемою (рис. 1).

Тваринам I та II груп ($n = 24$) примусово проводили переривисту алкоголізацію протягом 5 днів із повтором через дві доби шляхом внутрішньочеревного введення 16,5% розчину етанолу на 5% розчині глюкози з розрахунку 4 мл етанолу на 1 кг маси тіла тварини. В подальшому їх переводили на напівпримусову алкоголізацію (єдине джерело пиття — 10% етанол). Тваринам II групи ($n = 12$) через 14 діб від початку примусової алкоголізації упродовж 5 діб із повтором через дві доби вводили натрію нітропрусид у кількості 2,5 мг/кг маси тіла тварини у вигляді розчину. Виведення тварин з експерименту здійснювали після 60-ї доби з початку алкоголізації за допомогою введення летальної дози уретану.

Для порівняння відтворювали гострий токсичний гепатит у щурів III групи ($n = 6$) шляхом підшкірного введення 50% розчину CCl_4 на оливковій олії в кількості 0,4 мл на 100 г маси тіла тварини, 1 раз на добу протягом 4 днів; тварин виводили через 7 діб після початку експерименту. Контрольну групу становили інтактні щури ($n = 12$), яким протягом усього терміну дослідження вводили 0,9% фізіологічний розчин.

Для гістологічних досліджень біоптати фіксували в 10,0% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Маллорі в модифікації

Слинченко монтували на предметні скельця. Оцінювали мікроскопічну будову органа, наявність та характер дистрофічних змін, інфільтрацію клітинами запалення та стан портальних трактів. Для комп'ютерної морфометрії біоптати фотографували, здійснювали вимірювання за допомогою програми ImageJ 1.45S (розроблена в National Institutes of Health, США). Обчислювали площу дистрофічних змін щодо загальної площі.

Визначення вмісту фосфоліпідів здійснювали за допомогою висхідної тонкошарової хроматографії [13]. Денситометрію забарвлених пластин проводили методом хроматографування фосфоліпідних екстрактів із подальшою обробкою на денситометрі БІАН-170. Ідентифікували фосфоліпідні фракції, використовуючи стандарти фосфоліпідів із відомою молекулярною масою виробництва Sigma-Aldrich (США). Фосфоліпіди (ФЛ) розподілялися на такі фракції: лізофосфатидилхолін (ЛФТХ), фосфатидилхолін (ФТХ), сфінгомелін (СФМ), фосфатидилетаноламін (ФТЕА). В гомогенаті печінки (сухий залишок) визначали вміст загальних ФЛ за Камишниковим (2009).

Для статистичного аналізу отриманого числового матеріалу використовували описативну статистику: порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Відмінності, отримані за методом парних порівнянь, вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводили у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 [15, 16].

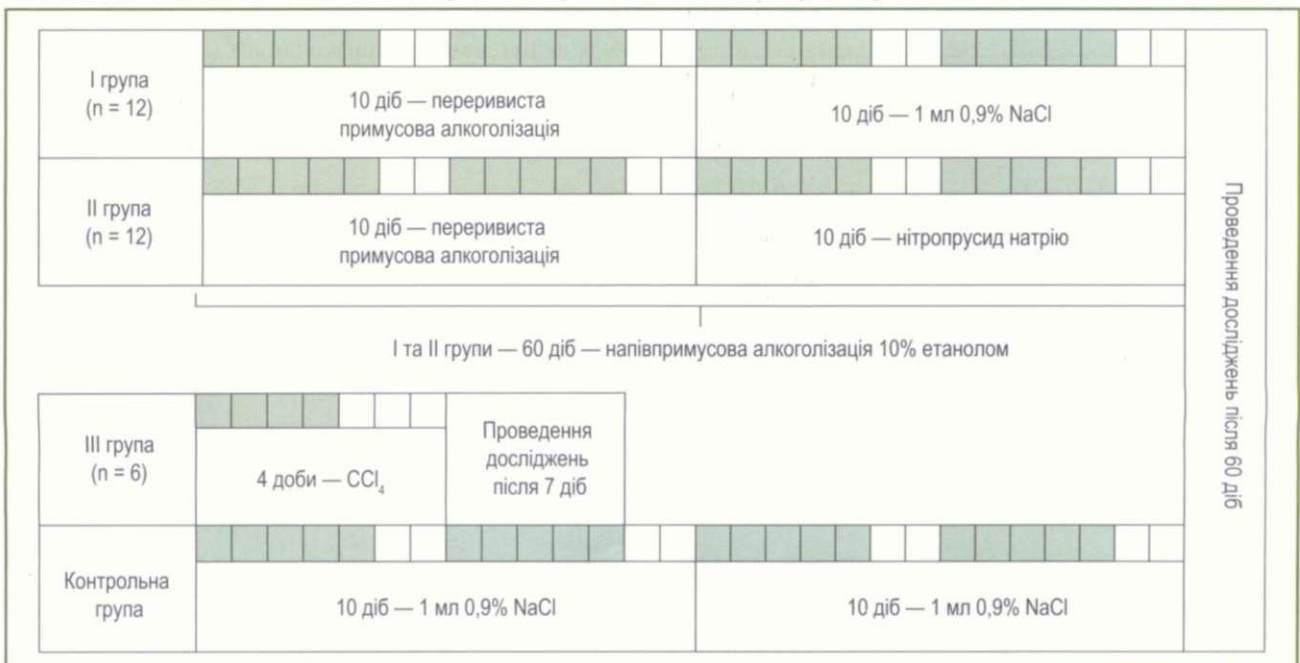
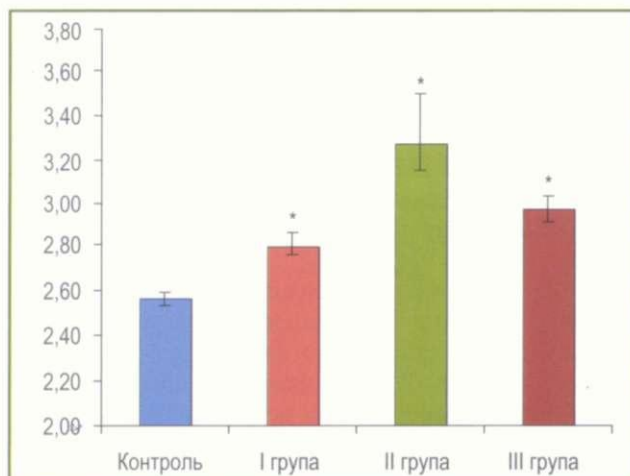


Рисунок 1 — Схема моделювання алкогольного ураження печінки



Примітка. * — $P < 0,05$ щодо групи контролю.
Рисунок 2 — Показники індексу відносної маси печінки експериментальних щурів

Результати досліджень

Одним із показників морфофункціонального стану органа є його вагові параметри [9]. Відомо, що показники відносної маси внутрішніх органів тварин одного віку та статі відзначаються сталістю та повторюваністю серед групи тварин. Встановлено, що у тварин II групи індекс маси печінки вірогідно збільшився на 10,6 % ($p < 0,05$). В умовах хронічної алкоголізації та порушення NO-ергічної системи шляхом 10-добового введення донатора оксиду азоту відносна маса печінки збільшилась на 29,46 % ($p < 0,05$). При розвитку гострого токсичного гепатиту, викликаного чотирикратним уведенням CCl_4 , індекс маси печінки зростав на 17,0 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

Тобто найбільш виражені зміни в морфофункціональному стані печінки відбувались при порушенні фізіологічних рівнів оксиду азоту на фоні алкоголізації тварин (II група).

У щурів контрольної групи на гістологічному дослідженні будова печінки була збережена, ознак інфіль-

трації не спостерігалось (рис. 3А). Синусоїди були помірно розширені, з невеликою кількістю клітин крові. В одному випадку (16,7 %) серед звичайних гепатоцитів траплялися одиничні клітини у стані еозинофільної дегенерації (2–3 поодинокі клітини на п'ять великих послідовних полів зору).

Після 60 діб від початку хронічної напівпримусової алкоголізації та 10-денного введення алкоголю в печінці у щурів I групи розвивався комплекс характерних структурних змін. В основі цих змін виявлена дифузна поширена мікроезикалярна жирова дистрофія, до якої було залучено до 80 % всіх клітин. Крім цього, в 83,3 % випадків спостерігалися осередки дрібно- та середньокрапельної жирової дистрофії, здебільшого в 3-й зоні ацинуса, навколо центральної вени (рис. 3А). Слід також звернути увагу на велику кількість клітин у стані еозинофільної дегенерації, що були розташовані поодинокі або групами в 2-й та 3-й зонах (рис. 3Б). Підрахунок показав, що в середньому на 100 гепатоцитів у цій групі припадало по $(34,5 \pm 13,9)$ мкм таких клітин. Згідно з літературними даними, еозинофільна дегенерація, яку часто супроводжує конденсація ядерного хроматину (тільця Каунсілмена), дозволяє віднести ці клітини до числа тих, що незабаром загинуть шляхом апоптозу [18]. Отриманий нами показник досить високий порівняно з групою контролю та може свідчити про активність процесу.

Загибель клітин шляхом апоптозу, на противагу некрозу, може пояснити мінімальну перипортальну інфільтрацію, яка переважно складалася з середніх лімфоцитів. У той же час порівняно з контролем, де інфільтрація була відсутньою, у тому числі в ділянці портальних трактів, незначне накопичення лімфоцитів може свідчити про початкові стадії захисної відповіді на ушкодження.

Опосередкованою ознакою активності процесу при алкогольному гепатозі може бути також розширення синусоїдів. Так, порівняно з контролем ми спостерігали збільшення діаметра синусоїдів від $(10,55 \pm 3,32)$ мкм до $(27,48 \pm 11,67)$ мкм, але статистичний аналіз не виявив вірогідності розбіжностей, що пояснюється ши-

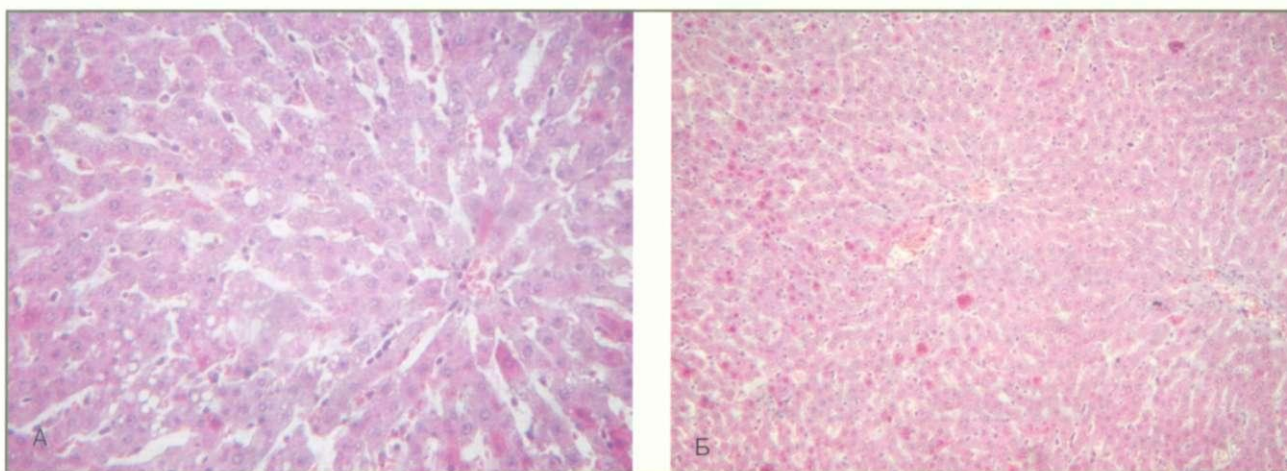


Рисунок 3 — Печінка щура. Вплив етанолу (I група): А — розсіяна мікроезикалярна жирова дистрофія, осередок середньокрапельної жирової дистрофії; Б — групи гепатоцитів у стані еозинофільної дегенерації

роким діапазоном значень, навіть у межах сусідніх полів зору.

У гомогенаті печінки щурів I групи спостерігалось зниження вмісту ЛФТХ в 1,6 раза, СФМ — в 1,2 раза та підвищення вмісту ФТЕА у 2,3 раза (рис. 4). Підвищення ФТЕА (фракція прооксидант) свідчить про зниження її трансметилування і перетворення на ФТХ, що може бути пов'язано з компенсаторною роллю в клітинних мембранах при їх перебудові під впливом екзогенних факторів.

У щурів II групи в 100 % випадків відзначався розвиток хронічного гепатозу. На відміну від I групи мікровезикулярна жирова дистрофія була менш помітна через велику кількість дрібних ліпідних крапель у цитоплазмі більшості клітин (рис. 5А). Клітини в стані еозинофільної дегенерації зустрічалися також досить часто, але дещо рідше, ніж у попередній групі, та налічували ($12,0 \pm 3,5$) на кожні 100 гепатоцитів. Все це, а також повна відсутність інфільтрації, дозволяє провести паралелі з подальшою хронізацією гепатозу, в якій дисбаланс захисної системи NO відіграє одну з важливих ролей.

Також до специфічних відповідей на дію донатора NO можна віднести ще більш помітне розширення синусоїдів, середній діаметр яких у цій групі становив ($32,10 \pm 8,65$) мкм. У 100 % щурів II групи в гомогенаті печінки виявлено підвищення фракції ЛФТХ в 1,3 раза, що свідчить про блокаду метаболічних шляхів в її перетворенні на ФТХ та порушення процесів інгібування й виведення з організму цієї токсичної фракції. Ця фракція є маркером процесів вільнорадикального окиснення, що відображає зміну плинності та стабільності мембрани; можливо припустити, що в цій групі активно відбуваються процеси перекисного окиснення як мембранних ліпідів, так і білків. Підвищення цієї фракції призводить до появи дефектів у ліпідному біядрі мембрани і виникнення в ній іонних каналів, що

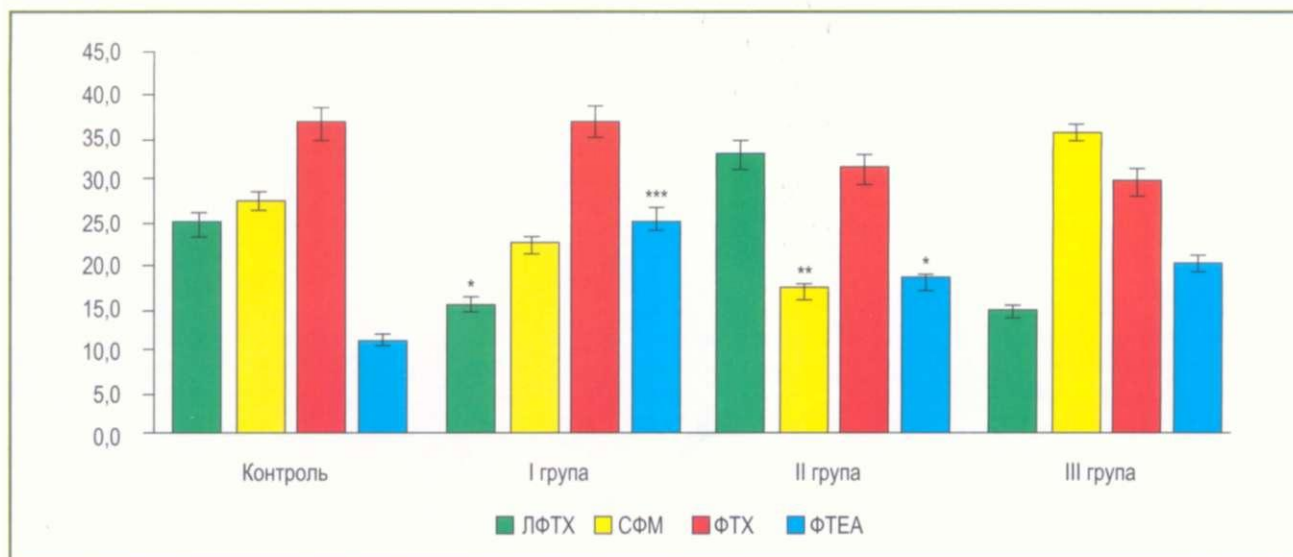
призводить до порушення бар'єрних функцій клітинних мембран. У щурів цієї ж групи виявлено зниження СФМ в 1,6 раза, що свідчило про активацію процесів, які призводять до мікров'язкості ліпідів. Спостерігалась тенденція до зниження вмісту ФТХ в 1,2 раза, що є несприятливою ознакою та свідчить про зниження проникності мембрани, зниження метаболізму холестерину (що насичує клітинні мембрани).

Морфологічна оцінка біоптатів печінки щурів, які отримували CCl_4 (III група), показала, що відмінною характеристикою гепатозу, який розвивається в цьому випадку, є великокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів 3-ї зони ацинуса (рис. 6А). Мікровезикулярна жирова дистрофія в цих випадках не спостерігається, а великі ліпідні краплі, що накопичуються в гепатоцитах, свідчать про розвиток токсичної реакції. При цьому загибель функціонально неповноцінних клітин уповільнена як шляхом апоптозу, про що свідчить украй рідке виявлення клітин у стані еозинофільної дегенерації (не більше 2–3 на 100 гепатоцитів), так і шляхом некрозу, доказом чого, як і в попередніх групах, є відсутність запалення.

Зниження активності процесу, що є несприятливим фактором для регенерації печінки, підтверджується також і діаметром синусоїдів, середні значення якого не перевищують отримані в групі контролю.

Найбільш значущими у щурів III групи були біохімічні зміни, що мали несприятливий прогноз: у фосfolіпідному спектрі було виявлено: зниження токсичної лізофракції ЛФТХ в 1,7 раза та підвищення ФТЕА в 1,8 раза; підвищення вмісту СФМ в 1,4 раза та зниження вмісту ФТХ в 1,3 раза, що спостерігалось у щурів лише цієї групи. Виявлено зниження коефіцієнту СФМ/ФТХ, який відображає підвищення проникності мембран гепатоцитів (рис. 7).

Проте в III групі експериментальних щурів спостерігалось підвищення цього коефіцієнту внаслідок підвищення відсоткового вмісту фракції СФМ. Зниження



Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Рисунок 4 — Вміст фосfolіпідних фракцій гомогенату печінки щурів при алкогольному та токсичному ураженні печінки (%)

цього коефіцієнту в II та III групах свідчило про початкову деструкцію клітин гепатоцитів (рис. 8). Підвищення вмісту коефіцієнту СФМ/ФТХ у щурів III групи свідчить про інтенсивне накопичення в структурах клітинних мембран складноокиснених ліпідів.

Таким чином, в експериментальному дослідженні нами було змодельовано хронічний гепатоз із трьома ступенями залученості (мікроезидикулярна, дрібнокрапельна та великокрапельна жирова дистрофія) та активності, що супроводжувалися різним ступенем апоптозу гепатоцитів.

Загибель клітин шляхом апоптозу на відміну від некрозу може пояснити мінімальну інфільтрацію, яка, коли була наявна, складалася переважно з середніх лімфоцитів. Це, у свою чергу, гальмувало вивільнення прозапальних цитокінів, які є одним з основних факторів активації стелатних клітин печінки та розвитку фіброзу або цирозу. У щурів усіх груп був виявлений різний механізм порушення відношення між мембранодеструктивними та мембраностабілізуючими фракціями фосfolіпідів у бік зниження останніх та значного підвищення вмісту ЛФТХ — найбільш цитотоксичної фракції. Виявлений дисбаланс у фос-

фоліпідному спектрі гомогенату печінки щурів показав різний механізм порушень залежно від впливу екзогенних факторів та вираженості дистрофічних змін гепатоцитів. Для щурів II та III груп було виявлено зниження коефіцієнту $k_{\text{ФТХ}^2/\text{СФМ}} \cdot \text{ЛФТХ}$,

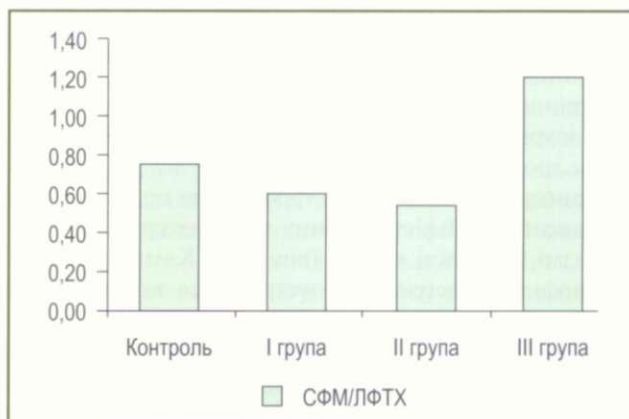


Рисунок 7 — Коефіцієнт проникності мембран гепатоцитів печінки щурів в умовах алкогольного та токсичного ураження печінки

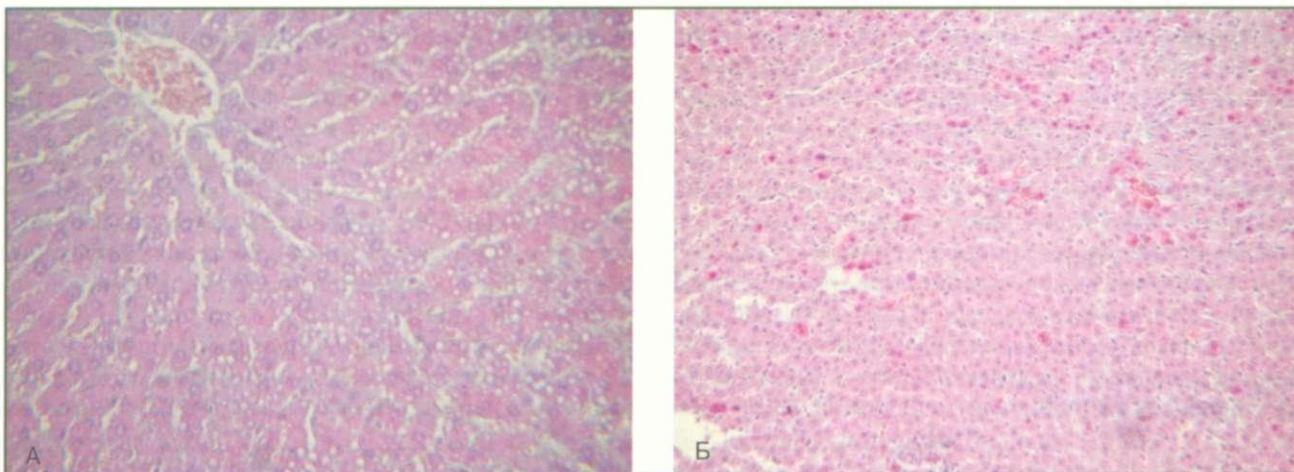


Рисунок 5 — Печінка щура. Вплив етанолу та натрію нітропрусиду NO (II група): А — розсіяна дрібнокрапельна жирова дистрофія; Б — групи гепатоцитів у стані еозинофільної дегенерації

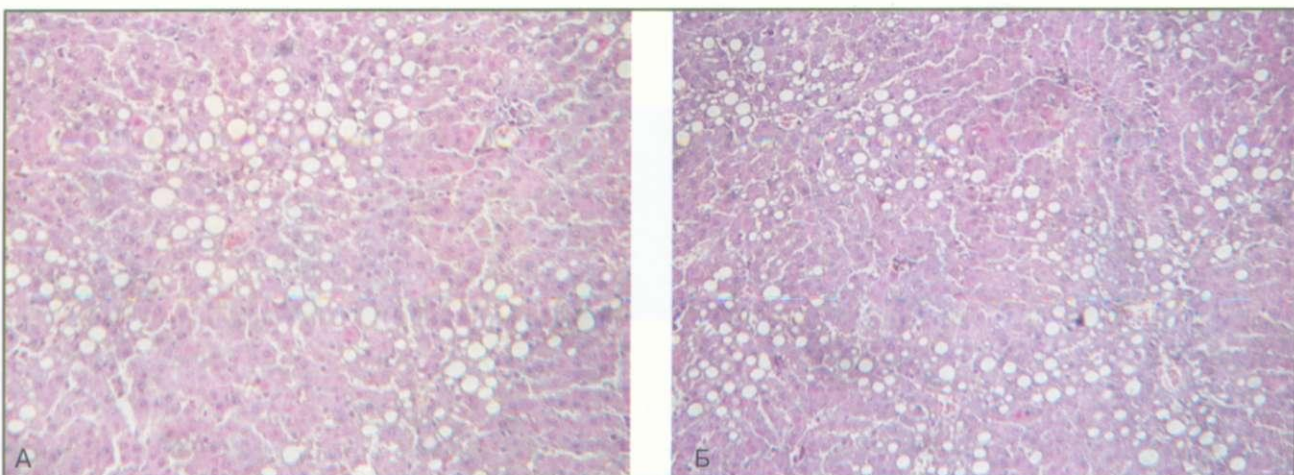


Рисунок 6 — Печінка щура. Вплив CCl_4 (III група): А — великокрапельна жирова дистрофія навколо центральної вени; Б — одиничні гепатоцити у стані еозинофільної дегенерації

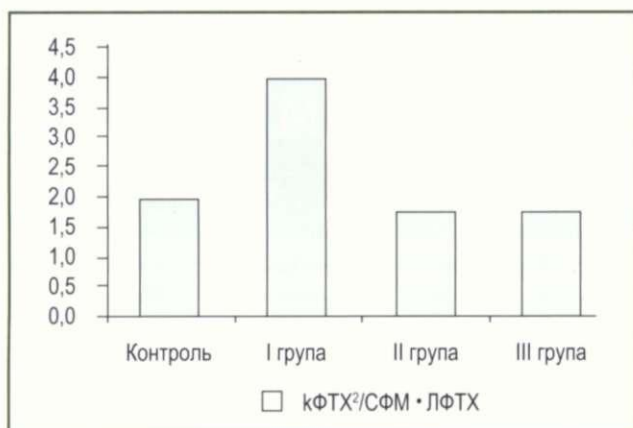


Рисунок 8 — Коефіцієнт асиметрії фосфоліпідного спектра гомогенату печінки щурів при алкогольному та токсичному ураженні печінки

що свідчило про початкові процеси деструкції мембран гепатоцитів при помірно вираженій дистрофії та максимально вираженій дистрофії печінки за морфологічними ознаками. Поряд із забезпеченням морфофункціональної стабільності клітин деякі продукти метаболізму ФЛ здатні істотно впливати на перебіг захворювання, ефективність фармакотерапії, тому дослідження вмісту фракцій ФЛ має достатньо інформативне значення для з'ясування як патогенетичних ланок розвитку алкогольного, токсичного гепатитів, так і механізму гепатозахисної дії лікувальних препаратів.

Вишевикладене дозволяє встановити та надати критерії трьох ступенів дистрофічних змін печінки при алкогольному та токсичному її ураженні (рис. 9).

Висновки

1. Хронічне вживання етанолу щурами обумовлює розвиток жирового гепатозу, що супроводжується розширенням синусоїдів та значним підвищенням апоптотичної активності. В умовах надлишку оксиду азоту жирова дистрофія стає більш вираженою, у той час як апоптотична активність знижується, що є негативним фактором для подальшої регенерації.

2. У відповідь на вплив тетрахлористого вуглецю в печінці щурів розвиваються найбільш несприятливі зміни — виражений жировий гепатоз без ознак запалення або апоптозу.

3. Розвиток жирового гепатозу в експерименті супроводжується помітним підвищенням проникності мембран гепатоцитів. Найбільш помітні зміни виявлені при гострому гепатозі, що було обумовлено токсичним впливом тетрахлористого вуглецю, коли спостерігається початкова деструкція мембран гепатоцитів та інтенсивне накопичення в структурах клітинних мембран складноокиснених ліпідів.

4. В усіх досліджуваних групах відзначається вірогідне збільшення маси печінки щурів, найбільшою мірою в умовах хронічної алкоголізації з уведенням донатору оксиду азоту, що свідчить про переповнення печінки кров'ю.

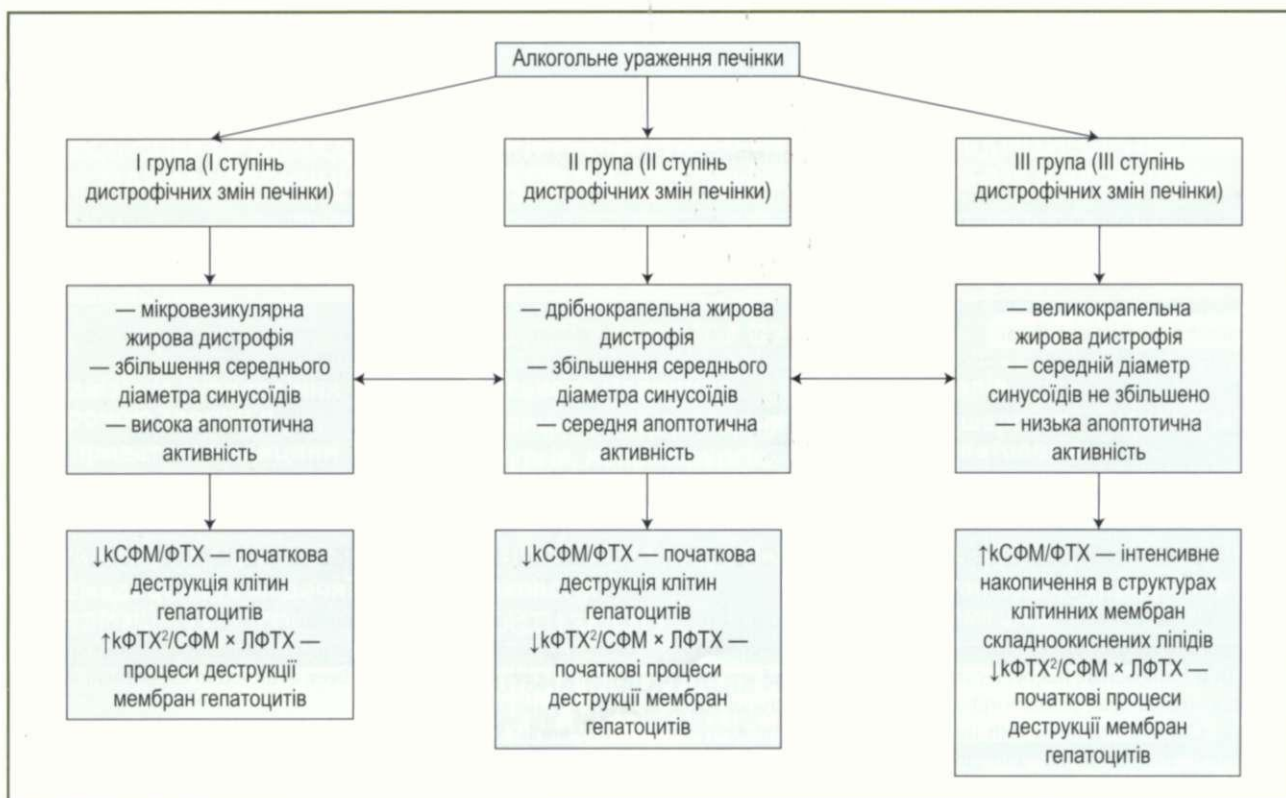


Рисунок 9 — Гіпотетичні морфобіохімічні механізми змін печінки щурів з алкогольним та токсичним ураженням

Список літератури

1. Nada A. Role of the gut in lipid homeostasis / Nada A. Abumrad, Nicholas O. Davidson // NIH Public Access. — 2012. — July 92(3) — P. 1061-1085.
2. Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy / Chao Zhu [et al.] // Talanta. — 2011. — P. 1711-1720.
3. Lipid based therapy for ulcerative colitis — modulation of intestinal mucus membrane phospholipids as a tool to influence inflammation / H. Schneider [et al.] // International Journal of Molecular Sciences 2010. — № 11. — P. 4149-4164.
4. Эффективность применения препарата Прогепар при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология / В.И. Демидов [и др.] // Фарматека. — 2011. — № 2. — С. 85-90.
5. Прерывистая алкоголизация и печень: свободнорадикальный гомеостаз, оксид азота, адаптационные механизмы / Д.А. Мискевич [и др.] // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52. — Вып. 5. — С. 489-495.
6. Роль сфингомиелина и церамида в регуляции процессов пролиферации и апоптоза клеток гепатоцеллюлярной карциномы / В.А. Заварзин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — № 4(20). — С. 41-45.
7. Заболотна І.В. Морфологічна перебудова печінки зрілих щурів при гіпергідратаційних порушеннях водно-сольового обміну організму // Вісник морфології. — 2009. — № 15(2). — С. 260-263.
8. Морфофункциональные изменения соединительной ткани у крыс с экспериментальной патологией печени, вызванной интрагастральным и интраперитонеальным введением тетрахлорметана / С.Б. Павлов [и др.] // Теоретична і експериментальна медицина. — 2010. — № 4(49). — С. 21-24.
9. Crawford J.M. Histologic findings in alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. — 2012. — № 16. — P. 699-716.
10. Токсикокинетическое взаимодействие этилового и метилового спиртов в организме белых мышей / Н.Я. Головенко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2008. — № 1. — С. 32-36.
11. Особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов в условиях постинфарктного кардиосклероза / Т.Ю. Реброва [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 11. — Вып. 1. — С. 131-134.
12. Кешилева Р. Характер липидно-фосфолипидных нарушений у больных псориазом / Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2010. — № 2(37). — С. 51-56.
13. Ростовцев В.Н. Количественное определение липидных фракций крови / В.Н. Ростовцев, Г.Е. Резник // Лаб. дело. — 1982. — № 4. — С. 26-29.
14. Енюков И. Методы, алгоритмы, програми багатомірного статистичного аналізу / И. Енюков. — М.: Финансы і статистика, 1986. — 86 с.
15. Викел П. Статистика / П. Викел, Д. Доскман. — М., 1983. — 42 с.
16. Guicciardi M. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury / M.E. Guicciardi, G.J. Gores // Gut. — 2005. — Vol. 54(7). — P. 1024-1033.

Отримано 25.05.15 ■

Степанов Ю.М., Диденко В.И., Ошмянская Н.Ю., Кленина И.А., Петрова К.В., Галинский А.А., Руденко А.И.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (экспериментальное исследование)

Резюме. Исследование влияния дополнительных повреждающих факторов и хронической алкоголизации на фосфолипидный состав гомогената печени проводилось на 42 белых лабораторных крысах с помощью биохимических, патоморфологических и патофизиологических методов. Был смоделирован и подробно описан хронический гепатоз с тремя степенями распространенности (микровези-

кулярная, мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия) и активности, которые сопровождались соответствующими изменениями проницаемости мембран гепатоцитов и динамики перекисного окисления мембранных белков и липидов.

Ключевые слова: печень, гепатоз, жировая дистрофия, мембраны гепатоцитов, перекисное окисление.

Stepanov Yu.M., Didenko V.I., Oshmianska N.Yu., Klenina I.A., Petrova K.V., Halinskyi O.O., Rudenko A.I.

State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ALCOHOL-INDUCED LIVER INJURY: MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES (EXPERIMENTAL STUDY)

Summary. Study concerning the influence of additional damaging factors and chronic alcoholisation on the phospholipid composition of liver homogenate has been carried out on 42 white laboratory rats using biochemical, pathomorphological and pathophysiological methods. Chronic hepatosis with three degrees of prevalence (microvesicular, macrovesicular and globular fatty degeneration) and

activity associated with corresponding changes in the permeability of the hepatocyte membranes and the dynamics of membrane protein and lipid peroxidation has been achieved in experiment and described in detail.

Key words: liver, hepatosis, fatty degeneration, membranes of hepatocytes, lipid peroxidation.